



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출 원 번 호 : 특허출원 2003년 제 0074274 호
Application Number 10-2003-0074274

출 원 년 월 일 : 2003년 10월 23일
Date of Application OCT 23, 2003

출 원 인 : 주식회사 태평양
Applicant(s) AMOREPACIFIC CORPORATION

2004년 11월 15일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【류명】 특허출원서
【제리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【발조번호】 0001
【제출일자】 2003.10.23
【국제특허분류】 A61K
【발명의 명칭】 티오우레이아게 유도체의 용해성과 생체이용률이 개선된
약제학적 조성을
【발명의 영문명칭】 Pharmaceutical composition having improved
dissolution and bioavailability of thiourea
【출원인】
【명칭】 주식회사 태평양
【출원인코드】 1-1998-003983-5
【제리인】
【성명】 서종연
【대리인코드】 9-1998-000283-8
【포괄위임등록번호】 2000-047077-9
【발명자】
【성명의 국문표기】 김재현
【성명의 영문표기】 KIM, Jae Hyun
【주민등록번호】 701104-1019219
【우편번호】 330-160
【주소】 충청남도 천안시 신부동 대림한숲아파트 302동 905호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 모주현
【성명의 영문표기】 MOH, Joo Hyun
【주민등록번호】 740719-1652711
【우편번호】 449-904
【주소】 경기도 용인시 기흥읍 보라리 314-1
【국적】 KR

발명자】

【성명의 국문표기】 박영호
【성명의 영문표기】 PARK, Young Ho
【주민등록번호】 681104-1093616
【우편번호】 156-775
【주소】 서울특별시 동작구 사당3동 대림아파트 3-1201
【국적】 KR

발명자】

【성명의 국문표기】 김정주
【성명의 영문표기】 KIM, Jung Ju
【주민등록번호】 630103-1462727
【우편번호】 449-846
【주소】 경기도 용인시 수지읍 풍덕천1동 703 등보아파트
102-601

【국적】**발명자】**

【성명의 국문표기】 심영철
【성명의 영문표기】 SHIM, Young Chul
【주민등록번호】 540816-1030515
【우편번호】 463-020
【주소】 경기도 성남시 분당구 수내동 파크타운 삼익 아파트
123-1402
【국적】 KR
【지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다.
대리인
서증원 (인)

수수료】

【기본출원료】	20	면	29,000 원
【기산출원료】	13	면	13,000 원
【우선권주장료】	0	건	0 원
【심사청구료】	0	항	0 원
【합계】	42,000 원		
【부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1종		

【요약서】

【약】

본 발명은, 바닐로이드 수용체 (Vanilloid Receptor1, VR1)에 대한 뛰어난 길항 용을 가지고 있으나 물에 난용성인 티오우레이 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 1의 염들로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 시클로덱스트린 또는 시클로덱스 린 유도체 그리고 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 약제학적 조성물은 티오우레이 유도체의 용해도 및 용출율이 크게 개 되어 매우 우수한 생체내이용률을 나타내었다. 따라서 바닐로이드 수용체에 대한 뛰어난 길항작용을 가지고 있는 티오우레이 유도체의 다양하고 효과적인 투여용 제제 가 가능하게 되었으며 이에 상기 화합물의 인체에 대한 적용이 더욱 현실적으로 실 가능하게 되어 그 유용성이 크게 기대된다.

【표도】

도 2

【인어】

글로이드 수용체, 티오우레이계 유도체, 통증, 염증, 궤양, 시클로덱스트린, 용해도

【명세서】

【발명의 명칭】

티오우레이에 유도체의 용해성과 생체이용률이 개선된 약제학적 조성물

pharmaceutical composition having improved dissolution and bioavailability of
urea derivatives}

【면의 간단한 설명】

도 1은 1-(4-*t*-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이 원

(○) 및 제제예 2 (●)에 대한 용출 시험 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2는 1-(4-*t*-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이 혼

액 (○) 및 제제예 3 (●)을 펫트에 경구투여한 후 측정한 혈장농도-시간곡선을 나

낸 그래프이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

본 발명은 바닐로이드 수용체 (Vanilloid Receptor1, VR1)에 대한 뛰어난 길항작
을 가지고 있으나 물에 난용성인 티오우레이에 유도체의 용해도를 향상시켜 경구제
또는 비경구제제로 적용할 수 있는, 티오우레이에 유도체와 함께 시클로덱스트린
는 시클로덱스트린 유도체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

캡사이신 (capsaicin: 8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide)은 고추의 주된 신미
분이다. 고추는 향신료로서뿐만 아니라 전통의약으로서 위장질환뿐 아니라 특히 국

적용으로서 통증, 염증의 치료제로 오랫동안 사용되어 온 것으로 *Phar. Rev.* 51.

- 159-211 (1999)에 보고되어 있다. 캡사이신은 아주 다양한 생리활성을 나타내는데
• 혈관계, 호흡계에 강력한 자극성을 나타낼 뿐만 아니라 국소적용시 통증과 자극성
유발한다. 하지만 캡사이신은 이러한 통증유발 후에 텔감작 (desensitization)을
도해 캡사이신 자체 뿐만 아니라 다른 유해자극에 대해서도 통증을 느끼지 못하게
는데, 이러한 특성을 활용하여 캡사이신, 올바닐 (olvanil), 누바닐 (nuvanil).

- 5018, SDZ-249482, 레시니페라톡신 (resiniferatoxin) 등의 유사체가 진통제, 요실
치료제 또는 피부질환 치료제로 사용되고 있거나 개발 중에 있는 것으로 23, pp
1-538 (1998)에 보고되어 있다.

기계적, 열적, 화학적 유해자극에 대한 전도는 주로 가는 무수신경 (C-섬유)과
은 유수신경 (A-섬유)의 일차 구심성 신경섬유가 담당하는데 캡사이신과 바닐로이드
anilloid)로 통칭되는 그 유사체의 주된 작용점도 바로 이를 유해감각을 전달하는
경섬유에 존재한다. 캡사이신은 이를 신경에 존재하는 수용체에 작용해 칼슘, 나트
등 이가, 일가 양이온을 강력하게 유입시킴으로서 초기에 강력한 자극을 일으킨 다
신경기능을 차단함으로서 강력한 진통효과를 발휘하는 것이

Neurosci. 8, pp 3208-3220 (1988)에 알려져 있다. 바닐로이드 수용체는 (VR1) 쇠에야 클로닝되어 그 존재가 확실해졌는데 (*Nature* 389, pp 816-824 (1997)) 이 수용는 캡사이신류(바닐로이드) 뿐만 아니라 프로톤, 열자극 등 다양한 유해자극도 전함이 밝혀졌다 (*Neuron* 21, pp 531-543 (1998)). 이로부터 바닐로이드 수용체는 다양한 유해자극에 대한 통합적 조절자로서의 역할을 가지 통증 및 유해자극 전달에 핵적인 기능을 수행할 것으로 판단되고 있다. 최근에는 바닐로이드 수용체의 유전자 제거된 늙어웃 마우스가 제조되었는데 (*Science* 288, pp 306-313 (2000); *Nature* 405, pp 183-187 (2000)). 일반행동에 있어서는 정상 마우스와 차이가 없고 열자극, 성 통각과민에 대해서 그 반응이 현저히 감약된 것으로 나타나 유해감각 전달에서 이 수용체의 중요성을 재확인시켜 주었다.

이와 같이 캡사이신 반응성 감각신경세포 및 그 세포에 존재하는 바닐로이드 수체는 전신에 분포해 통증과 유해자극을 전달하는 기본적인 기능을 수행할 뿐만 아니라, 신경성 염증의 발현에도 역시 중요인자로 작용하여 신경병증, 신경손상, 뇌졸, 천식, 만성 폐색성 폐질환, 방광 과민증, 과민성 장증후군, 염증성 장 질환, 발, 피부질환 및 염증성 질환의 병인과 밀접한 관련성을 지니며 최근에는 신경변성 환과의 상관성도 제시되고 있다 (WO 99/00125). 최근에는 위장관 손상에서 캡사이에 반응성을 나타내는 구심성 감각신경의 역할이 특히 주목받고 있는데, 구심성 신은 CGRP (calcitonin gene-related peptide) 등의 밀초 신경펩티드를 유리해 위장 미혈류를 개선하고 위 손상에 대한 방어작용을 나타낼뿐만 아니라 교감신경계를 자극 위장손상을 유발하는 이중적 성격을 발휘할 가능성도 제시되었다 (

g. Dis. Sci. 45, pp 830-836 (2000). 바닐로이드 수용체 조절제는 이와 같은 다른 기능을 수행하는 바닐로이드 수용체의 활성을 조절함으로서 상기의 다양한 질환에 대해 예방 또는 치료 목적으로 사용될 수 있는 가능성이 매우 높다고 판단된다.

특히 WO 02/16318에 공지된 발명자들은 *in vitro* 실험에서 밝혀진 바닐로이드 수용체의 강력 길항제에 대한 동물실험을 통해 그 진통작용, 소염작용 및 항궤양작용 명확히 밝힘으로서 바닐로이드 수용체 길항제의 진통, 소염, 항궤양제로서의 개발 가능성을 유력하게 제시하였다. 그러나 지금까지 개발된 바닐로이드 수용체에 대한 항작용을 지닌 상기 티오우레이계 유도체들은 물에 대하여 난용성이기 때문에 활성 분을 적합한 농도로 함유하는 주사제등의 액체 제제로 제조할 수 있는 가능성은 제거되며, 고형 제제의 개발도 제한된 생체이용률 및 각각의 환자의 현저한 개체간 혈농도 편차 때문에 실제 임상에서 효과적으로 응용하기에는 많은 난점이 있었다. 따라서 난용성이 티오우레이계 유도체들을 개선된 약제학적 특성을 지니도록, 즉 용해성을 증가시켜 제제의 생체내 이용률을 개선해야 할 필요성이 있다.

이에 본 실험실의 여러 실험자들은 여러가지 담체 및 제제화 방법들을 이용하여 난용성이 티오우레이계 유도체들의 용해성 내지 생체내 이용률을 개선시키기 위한 시도들을 하여 왔으나 티오우레이계 유도체들의 높은 지용성 특성때문에 번번히 실패하고 하였다. 예를 들면 분쇄 후 약물의 입자 크기 감소를 통하여 용해 속도를 높이고자 한 시도는 고형 제제의 형성이 가능하였으나 액상 제제 형성은 불가능하였고 용출률이 크게 향상되지 않았으며, 고체 분산체 또한 약물 자체의 특성으로 인해 고체에 가까운 형상을 보였으며 용출률도 저조하였다.

시클로덱스트린은 포도당을 기본단위로 α -1,4-글리코시딕 결합으로 연결된 환화합물이다. 시클로덱스트린의 환 외부는 히드록시기가 존재하기 때문에 친수성을 높이는 반면 내부는 소수성을 나타낸다. 따라서 물보다 비극성이어 지용성이면서 시클로덱스트린 내부구조에 적합한 분자구조를 지닌 물질들은 'guest 분자'로서 시클로덱스트린의 소수성 내부로 포접되어 포접화합물을 형성할 수 있다. 일반적으로 사용되는 시클로덱스트린은 포도당 단위가 6, 7, 8개인 α -시클로덱스트린, β -시클로덱스트린, γ -시클로덱스트린이고 이 중 β -시클로덱스트린이 포접능과 경제성때문에 많이 응용되어 왔다. 시클로덱스트린과 포접화합물을 형성하는 화합물에 관하여는 ?현 *Journal of Parenteral Science & Technology* 43, pp 231-240 (1989)와 *pharmaceutical Research* 14, pp 556-567 (1997)에 보고되어 있다. 그러나 β -시클로덱스트린 자체는 주사시 심각한 신장독성과 생체막 파괴 특성을 나타내어 그 응용식품이나 경구제제에 한정되어 있다.

이러한 안전성문제와 비교적 낮은 용해도(물 100 mL 당 1.8 g)로 인하여 β -시클로덱스트린은 고용량의 약물을 함유하는 제제에 응용하기에는 부적합하기 때문에 근들이 많은 시클로덱스트린 유도체, 예를 들면 알킬-시클로덱스트린, 히드록시알-시클로덱스트린, 카르복시에틸-시클로덱스트린, 술포알킬에테르-시클로덱스트린이 발되어 왔다. 히드록시알킬로서는, 단소수 1내지 6의 알킬기를 갖는 것이 바람직하고, 예를 들면 히드록시메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시프로필기, 히드록시부틸 등을 들 수 있고, 특히 히드록시프로필기가 바람직하다. 여러 시클로덱스트린 유도체 중에서 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린은 물에서의 용해도가 크고 무독성기 때문에 주사제 및 경구제제로 사용하기에 적합하다. 시클로덱스트린 유도체에

하여는 문헌 *Journal of Pharmaceutical Science* 85(11), pp 1142-1169 (1996)에

고되어 있다.

시클로덱스트린을 이용한 포집화합물에 관하여는 US-4727064에 시클로덱스트린
도체를 수용성 매질에 용해시키고 지용성 약물을 수용성 매질에 가하여 약물/시클
덱스트린 복합체를 형성함으로써 낮은 용해도 등의 약제학적 특성을 개선시킨 방법
관한 결과가 공지되어 있다. 또한, US-4596795에 성호르몬/시클로덱스트린 유도체
복합체의 설하 및 구강 경로로의 투여 결과가 공지되어 있으며, US-4371673에는
티노이드/고분자/두가지의 수용성 시클로덱스트린 복합체와 레티노이드/시클로덱스
린의 에테르 유도체의 복합체에 대한 결과가 공지되어 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

본 발명은, 뛰어난 바닐로이드 수용체 길항 작용을 지니고 있으나 낮은 용해도
지닌 티오우레이에 유도체의 문제점을 해결함으로써, 즉 용해성을 개선시켜 제제
서의 균질성, 안전성 및 생체내 이용효율을 확보하여 경구제제 또는 비경구 제제로
적용이 가능한 약제학적 조성물을 제공하고자 한다.

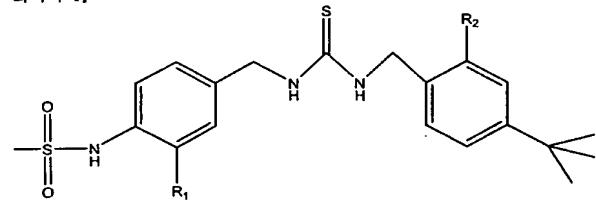
발명의 구성 및 작용】

본 발명은, 하기 화학식 1의 티오우레이 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 그
염들로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린

유도체 그리고 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것

다:

화학식 1]



1

기 식증, R₁은 수소 또는 플루오로, 클로로, 메톡시카보닐, 카복실, 하이드록시아

노카보닐기이고, R₂는 수소 또는 메톡시, 에톡시, 프로록시, 부록시, 이소프로록

, 이소 부록시, 네오펜록시, 메톡시메톡시 또는 벤질옥시기이다.

발명의 약제학적 조성물은 주성분으로서 비닐로이드 수용체 길항제, 특히 화학식

을 갖는 난용성의 티오우레이에 유도체 및 그 염들을 함유하고 용해도 및 생체이용

증강 담체로서 시클로텍스트린 또는 시클로덱스트린 유도체를 함유한다.

본 발명은 화학식 1의 구조를 갖는 난용성의 티오우레이에 유도체 및 그 염들의

용해도를 향상시켜 생체내이용률을 개선함으로써 경구제형 또는 비경구제형으로 응

이 가능한 티오우레이에 유도체와 함께 시클로텍스트린 또는 시클로덱스트린 유도

체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 사용된 티오우레이아게 유도체는 WO 02/16318에 보고된 발명과 동일하

화학식 1의 티오우레이아게 유도체는 WO 02/16318에 언급된 방법에 따라 제조할

있으며, 본 발명의 티오우레이아게 유도체중 바람직한 것은

(4- α -부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아.

(4- α -부틸벤질)-3-(3-클로로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아.

(4- α -부틸벤질)-3-(3-메톡시카복실-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아.

(4- α -부틸벤질)-3-(4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아.

(4- α -부틸-2-이소부득시벤질)-3-(4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아.

는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다. 특히 바람직한 것은

(4- α -부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아이다.

본 발명의 약제학적 조성물은, 바람직하게는, 티오우레이아 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염들로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 1중량부에 대하여 시로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체를 1 내지 20중량부 함유한다.

본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 시클로덱스트린은 바람직하게는 무수물 또는 수화물 형태인 α -, β -또는 γ -시클로덱스트린이다. 본 발명의 조성물에 사용될 있는 시클로덱스트린 유도체의 예로서는 α -, β -또는 γ -시클로덱스트린 에테르는 혼합된 에테르 유도체, 즉 시클로덱스트린의 하나 이상의 히드록실 그룹이 메틸에틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸, 카르복시메틸 또는 카르복시

틸로 치환된 에테르류이다. 또한 시클로덱스트린의 하나 이상의 히드록실 그룹이 토실, 글루코실, 말토트리오실 등의 당에 의해 치환된 유도체 또는 슬포알킬 에테로 치환된 시클로덱스트린 유도체를 들 수 있다. 바람직한 시클로덱스트린 유도체는 2,6-디메틸- β -시클로덱스트린, 2-히드록시에틸- β -시클로덱스트린, 2-히드록시로필- β -시클로덱스트린, 2-히드록시에틸- γ -시클로덱스트린.

히드록시프로필- γ -시클로덱스트린, (2-카르복시메톡시)프로필- β -시클로덱스트린 슬포부틸에테르-7- β -시클로덱스트린 등을 예시할 수 있다. 본 발명에 사용되는 클로덱스트린은 무정형의 시클로덱스트린 유도체가 바람직하며, 특히 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린이 더욱 바람직하다.

본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 첨가제로서는 천연이나 비천연질의 희석제, pH 조절제, 삼투압 조절제, 완충액, 향미제, 결합제, 조제, 활택제 및 방부제로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 성분을 들 수 있나 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 약제학적 조성물은 물 또는 위장관액에 노출되면 미세한 고체상태의 용성 담체가 수용액에 방출되면서, 동시에 포집 화합물 및/또는 고체분산체의 성분이 미세한 입자 크기로 녹아 약물의 표면적이 증가하게 된다. 또한 이때 약물의 결합이 작아지게 되며 담체가 매우 짧은 시간에 완전히 녹기 때문에 용출 초

에 약물입자를 둘러싸고 있는 미세환경, 즉 확산층 (diffusion layer)에서 담체에 한 약물의 가용화가 이루어진다. 따라서 상기와 같은 인자들이 복합적으로 작용하는 약물의 용해도와 초기 용출 속도를 증가시켜주는 것으로 파악된다. 또한 포집화물의 경우 물 또는 수성 체액에 노출시 미세하게 분산된 티오우레아계 유도체/시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체의 포집 화합물은 보다 용해도가 우수한 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체가 녹으면서 난용성인 티오우레아계 유도체가 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체의 소수성 공간 (hydrophobic cavity)에 접되면서 약물의 과포화 용액을 발생시킬 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 a) 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체를 원충용액 등의 수성용매 또는 에탄올 등의 유기용매에 가하여 교반시켜 균질한 액을 얻고 b) 티오우레아 유도체를 상기 교반 용액에 가한 후 티오우레아 유도체가 전히 용해되어 균질한 용액이 형성될 때까지 교반을 계속하고 c) 용매를 제거하여 발명의 약제학적 조성물을 수득하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다. 단계는 통상적으로 동결건조, 진공건조, 분무건조 또는 유동층 건조에 의해 수행된다.

상기의 유기용매로서는 클로로포름, 디클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 이소프로판, 프로판올, 메틸에틸케톤, 아세톤, 디에틸에테르, 디메틸에테르, 테트라하이드로푸, 시클로헥산, 에탄아세테이트 등을 열거할 수 있으며 가장 바람직하게는 에탄올을 수 있다.

상기의 b) 단계까지 거쳐 얻어진 생성물은 수성용매 또는 소량의 에탄올등을

용한 경우에 한하여, 그대로 여과를 거쳐 주사제 및 내용액제로 응용할 수 있는 액
- 형태의 약제학적 조성물의 제조에 응용할 수 있고, c) 단계까지 거쳐 얻어진 수득
은 그 후에 적합한 입자크기를 갖도록 체과후 후속가공을 거쳐 고체 형태의 약제학
조성물의 제조에 응용할 수 있다. 이들 생성물은 원약물에 비해 향상된 수용성으
인한 혈증능도의 개체편차 감소, 고형제제 생산에 적합한 유동성 분말의 형태를
니는 장점을 지닌다.

상기 화학식 1의 티오우레이 유도체는 물에 대한 용해도가 매우 낮기 때문에 a)
계에서 용매로서 물 또는 원충액과 같은 수성용매를 사용할 경우 제조된 본 발명의
제학적 조성물의 대부분은 포집화합물이 포함되어 있다.

이에 반하여 상기의 티오우레이 유도체에 대한 용해도가 높은 유기용매들 b) 단
에서 용매로서 사용할 경우 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체에 포집되
않은채 그대로 용매에 용해되었던 화합물 분자는 담체인 시클로덱스트린 또는 시
로덱스트린 유도체와 함께 고체분산체를 형성하게 되므로 포집화합물과 고체분산체
공존하게 된다.

본 발명의 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 사용하여
상적으로 여러 제형으로 제조가 가능하므로 제품 개발에 있어 선택의 폭이 매우 넓
특징을 가지고 있다. 예를 들어 본 조성물은 경구 제제(예를 들면 속효성,
용성, 지속성 제제)로, 또는 정맥내, 피하, 근육내, 경피, 경안, 경비, 질 및 직장
투여등의 비경구 제제 또는 흡입 제제로 제형화가 가능하며 다른 치료학적 성분들
병용이 가능한 약제학적 조성물의 제조가 가능하다.

발명의 조성물은, 바람직한 투여 제형은 경구제제이며, 경구 투여를 위한 제형으로는 경제, 환제, 산제, 과립제, 액제, 혼탁제, 시럽제, 캡슐제 등이 있다.

제와 캡슐과 같은 경구용 조성물은 결합제 (예를 들면, 전호화 옥수수 전분, 폴리비피클리돈 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스), 직타용 충전제 (예를 들면 분무건조락토오스, 미결정셀룰로오스 또는 인산칼슘수소), 활택제 (예를 들면, 마그네슘스아레이트, 탈크, 실리카 또는 스테이릴 쿠마르산 나트륨) 또는 계면활성제 (예를 들면, 소디움리우릴설페이트 또는 폴리소르베이트)와 같은 약제학적으로 허용되는 부제로 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다. 경제는 당해 기술 분야에 잘 공지된 방에 의해 코팅될 수 있다.

제, 산제 또는 과립제도 상기와 동일한 첨가제를 사용하여 일반적인 방법에 의해 제화된다.

구투여용 액제는 예를 들어 용액, 시럽 또는 혼탁액 (예를 들어, 위액 저항성 코팅질로 코팅된 조성물 및 물 또는 시럽 등의 혼탁액에 입자로서 분산된 조성물)의 형을 취할 수 있거나, 이들은 사용하기 전에 물 또는 그 밖의 적합한 부형제와 같이 화하는 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 그러한 액제는 혼탁화제 (예를 들어, 레틴 또는 아카시아), 비수성용매 (예를 들면, 아몬드유, 오일성 에스테르, 에틸 알코 또는 분별된 식물유) 및 방부제 (예를 들면, 메틸 또는 프로필-파라-히드록시벤조염, 벤질 알코올, 또는 소르빈산)와 같은 약제학적으로 허용되는 첨가제를 사용하 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다. 제제는 적합하게는 완충액, 향미제, 착색제, 감미제 등을 함유할 수 있다. 또한 pH조절제로서 더욱 세부적으로는 유기산류로서 르타르산, 시트르산, 푸말르산, 말레이산, 말산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 말론산,

델산, 아스코르бин산 등이 사용되며, 무기산으로는 인산, 염기로는 수산화나트륨,

산나트륨 등이 예시될 수 있다.

슬제는 산제, 파립제, 액제 제제 등을 젤라틴 등의 캡슐에 충전함으로써 성형된다.

구루여 제제는 적합하게 제형화되어 하나 이상의 활성 성분의 조절 방출을 제공한

활성 성분/시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체를 함유하는 약학적 제제.

삼투펌프 경제, 층상 경제, 코팅된 경제, 코팅된 펠렛, 재구성용 분말, 캡슐, 코

된 파립 등이 본 발명에서 고려된다.

제 코팅은 통상의 방법으로 적용될 수 있으며, 구강 또는 위에서 용출되는 것으로

당 또는 당/밀납 코팅, 폴리비닐피클리돈, 폴리비닐알콜, 히드록시프로필셀룰로

스 등의 수용성 고분자 물질과 약물의 흡수가 장관에서 일어나기를 원하거나 지속

일 경우 위액 저항성 유드라깃 (Eudragit) 및 서방성 유드라깃의 위액 저항성 또는

방성 중합체 등이 사용될 수 있다.

발명의 코팅된 경제, 파립 및 펠렛은 필름코팅과 고체상의 핵성을 포함할 수 있으

필름 코팅은 필름 형성제, 예를 들면 세룰로오스 아세테이트, 에틸세룰로오스,

룰로오스아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메

셀룰로오스프탈레이트, 왁스, 유드라깃류, 히드록시프로필셀룰로오스아세테이트숙

네이트 등과 공극 형성제, 예를 들면, 폴리에틸렌글리콜, 소르비톨, 수크로스, 유

산 등을 포함할 수 있다. 필름코팅은 다수의 필름형성제 및 공극형성제를 포함할

있으며 필름 형성제의 조합물을 사용할 수 있다.

발명의 조성물이 적용가능한 정액내, 피하, 근육내 투여 제형으로서는 무균의 수 또는 비수성 용제 등의 형태인 주사제가 있다. 수성 용제는 예를 들면, 생리식염 등이 사용된다. 비수성 용제는 예를 들면, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 또 올리브유 같은 식물유, 올레인산에틸, 요오드화 양귀비유, 지방산에스테르 같은 사가능한 유기 에스테르류등이 사용된다. 이들의 제제는 필요에 따라서 등장화제, 부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정제 등이 첨가되고, 또한 박테리아 보류 필터를 과시키는 여과, 살균제의 배합, 또는 방사선 조사 등의 처리를 적절하게 행함으로 무균화할 수 있다. 무균의 고체분산체는 미리 멸균증류수 또는 멸균의 주사용 용에 수용화하거나, 사용직전에 녹여 사용할 수 있도록 적합한 부형제, 예를 들어 살한 발열성 부재물로 구성된 분말 형태로 제형화할 수 있다.

발명의 조성물이 적용가능한 경피 투여용 약제의 제형으로서는 연고, 크림, 로션, 제, 젤 등을 들 수 있다. 또한 이들의 제형 이외에 파스타제, 파프제, 에어로졸제의 제형을 들 수 있다. 이러한 제제는 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다.

발명의 조성물이 적용가능한 경인용 투여 제제의 조성으로는 혼탁제보다는 투명한 상 제제가 더욱 바람직하며 제제과정에서 고체분산체를 미리 수용화하거나, 분말상은 경제로서 사용전에 적합한 수용액에 녹여 사용하는 형태등의 방법을 모두 포함다. 본 발명을 위한 적당한 완충제의 예로는 인산염, 봉산, 봉산나트륨과 세트산, 구연산과 같은 유기산 및 그의 염이 포함된다. 적당한 등장화제의 예로는 산, 염화나트륨 및 염화칼륨 같은 염과 글리세롤이 포함된다. 적당한 점증제의 예는 히드록시프로필셀룰로오스 및 그의 염등이 포함된다. 적당한 혼탁화제의 예로는 투리소르베이트 같은 계면활성제와 카르복시메틸셀룰로오스나트륨염, 히드록시프로

메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올 같은 수용성 중합체가 포함된다.
적당한 가용화제의 예로는 폴리옥시에틸렌수소화피마자유, 폴리옥시에틸렌소르비
모노올리산염, 폴리옥시에틸렌스테아르산염, 트리글리세리드, 폴리에틸렌글리콜과
은 비이온성 계면활성제가 포함된다. 적당한 pH 조정제의 예로는 수산화나트륨, 봉
및 이수소인산나트륨과 같은 알칼리화합물 또는 염산, 풍산, 인산, 아세트산 등과
같은 산이 포함된다. 적당한 퀼레이트제의 예로는 에데트산이나트륨, 구연산나트륨,
합인산나트륨등이 포함된다.

발명의 조성물이 적용가능한 경비용 투여제제는 액상 또는 분말상의 조성물로서
어진다. 액상제의 경우에는 현탁제보다는 투명한 액상 제제가 바람직하며 제제과정
서 고체분산체를 미리 수용화하거나 분말상 또는 정제로서 사용전에 적합한 수용액
녹여 사용하는 형태 등의 방법을 모두 포함한다. 용제로서는 물, 식염수, 인산완
액, 초산 완충액 등이 사용되고, 또한 계면활성제, 산화방지제, 안정제, 보존제 및
보성 부여제를 포함시킬 수 있다. 분말상 제제의 기제로서는 흡수성이 있는 것이 바
직한데, 예를 들면, 수이용성인 폴리아크릴산나트륨, 폴리아크릴산칼륨, 폴리아크
릴산암모늄 등의 폴리아크릴산염류, 메틸셀룰로오스, 히드록시

틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 등의 셀로오스 저급 알칼리테트로다이아밀로오스나트륨과 틀리비닐피롤리온, 아밀로오스, 틀란 등이, 또한 수난용성인 결정 셀룰로오스, α-셀룰로오스, 가교된 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 등의 셀룰로오스류, 히드록시프로필 전분, 카르복시메틸전분, 가교 전분, 아밀로오스, 아밀로에티드, 페타드 등의 전분류, 젤라틴, 카제인, 카제인나트륨 등의 단백질류, 아라비아검, 트라가간트 검, 글루코만난류의 검류, 틀리비닐피롤리, 가교 폴리아크릴산 및 그의 염, 가교된 폴리비닐알콜 등을 들 수 있고, 이들을 합하여 사용할 수 있다. 또한 분말상 제제에는 산화방지제, 작색제, 보존제 및 방제 등을 첨가할 수 있다. 이러한 액상제, 분말상 제제는 예를 들면 스프레이 기구 사용하여 투여할 수 있다.

발명의 조성물이 적용가능한 질 또는 직장 투여용 조성물은 액상 또는 반고형으로 예를 들면 코코아 버터 또는 그 밖의 글리세리드와 같은 통상의 좌약 염기를 함하는 좌약 또는 보유 관장제로서 제형화할 수 있다.

구 또는 경비로 흡입시키기 위한 스프레이, 네뷸라이저, 아토마이저 등의 투여장치 사용하여 고체분산제 단독 또는 적당한 생체 적합성의 부형제와 배합하여 분말상 액상 조성물로서 질환 부위에 투여할 수 있다. 또는 프레온 등의 에어졸용 분사에 혼탁시킴으로써 질환 부위에 투여할 수 있다.

발명의 조성물은 바닐로이드 수용체의 조절에 관련된 질환, 예를 들어 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 편질통, 신경병

· 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경변성 질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과인
· 과민성 장증후군, 천식과 만성폐색성 폐질환등 호흡기 이상, 피부, 눈, 점막의
극, 빌염, 위-심이지장궤양 또는 염증성 질환 등의 예방 또는 치료용의 약제학적
성물을 제공한다.

본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더 상세히 설명하지만, 본 발명은 이
국한되는 것은 아니다.

험예 1

0.4 g의 티오우레아 유도체 1-(4-*t*-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미
벤질)티오우레아(화합물 1)을 0, 1.5, 3.5, 7.0, 14.0, 28.0 w/v %의 2-히드록시프
릴- β -시클로덱스트린 수용액 10 mL에 가하고 전탕하였다. 72시간 후 혼합물을 0.2
■ 여과지로 여과한 후 여액중의 화합물 1을 고속액체크로마토그래피(HPLC)로 정량
하였다. 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린 농도에 따른 화합물 1의 용해도를 표 1
나타내었다.

표 1]

히드록시프로필- β -시클로덱스트린 농도 (w/v%)	용해도 (g/g)
0	0.01
1.5	0.40
3.5	1.04
7.0	4.18
14.0	12.23
28.0	28.99

표 1의 결과로부터 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린의 농도가 높을 수록 화물 1의 용해도가 향상되는 것이 확인되었다.

험예 2

0.4 g의 티오우레이아 유도체 1-(4-*t*-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄실포닐아미벤질)티오우레이아(화합물 1)을 0, 1.5, 3.5, 7.0, 14.0 w/v %의 2-히드록시프로필-시클로덱스트린을 함유하는 글리신완충액(pH 10.5) 10 mL에 가하고 진탕하였다. 시간 후 혼합물을 0.2 μ L 여과지로 여과한 후 여액중의 화합물 1을 고속액체크로토그래피(HPLC)로 정량하였다. 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린 농도에 따른 화합물 1의 용해도를 표 2에 나타내었다.

표 2]

히드록시프로필- β -시클로덱스트린 농도 (w/v%)	용해도 (mg/mL)
0	0.05
1.5	2.70
3.5	4.80
7.0	9.62
14.0	18.01
28.0	32.47

표 2의 결과로부터 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린의 농도가 높을 수록 화

물 1의 용해도가 향상되는 것이 확인되었다.

시례 1-3

메스플라스코에 해당량의 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린 (HP- β -Cyd) 을
고 경계수를 가하여 100 mL로 표시하여 교반하였다. 여기에 2 g의 티오우레이아 유도
1-(4-1-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아 (화합물 1) 을
하여 화합물 1이 투명해질 때까지 전탕한 후 0.2 μ m로 여과지로 여과하고 여액을
결건조하여 백색 고체를 수득하였으며 40호 체로 체과하였다.

표 3]

검체명	약물 : 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린의 조성
실시례 1	2 g : 14 g
실시례 2	2 g : 20 g
실시례 3	2 g : 28 g

험례 3

5 g의 티오우레이 유도체 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노-질)티오우레이(화합물 1)을 0, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20 w/v %의 히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 함유하는 95% 에탄올 용액 100 mL에 가하고 향하였다. 72시간 후 혼합물을 0.2 mL 여과지로 여과한 후 여액중의 화합물 1을 속액체크로마토그래피(HPLC)로 정량하였다. 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린 도에 따른 화합물 1의 용해도를 표 4에 나타내었다.

표 4】

2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린 농도 (w/v%)	용해도 (mg/mL)
0	19.72
1.0	21.22
2.0	22.65
5.0	27.22
10.0	34.15
20.0	43.47

표 4의 결과로부터 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린의 농도가 높을 수록 화합 1의 용해도가 향상되는 것이 확인되었다.

시례 4-6

메스플라스크에 해당량의 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 넣고 95% 에탄 을 가하여 100 mL로 표시한 후 교반하였다. 여기에 4.5 g의 티오우레이 유도체 (4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이(화합물 1)을 가

여 화합물 1이 완전히 용해 될 때까지 전탕한 다음 진공하에서 진류 용매를 증발시

· 백색 고체를 수득하였으며 40호 체로 체과하였다.

표 5]

검체명	약물 : 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린의 조성
실시예 4	4.5 g : 15 g
실시예 5	4.5 g : 20 g
실시예 6	4.5 g : 30 g

제예 1. 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레아

생제조

(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레아 20 mg

히드록시프로필-β-시클로덱스트린 280 mg

테이린산 마그네슘 1 mg

실시예 3에서 수득한 백색 분말제를 위의 조성을 갖도록 기타 부형제를 기하여 합기에서 균일하게 혼합한 후 0호 카بس에 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레아로서 20 mg을 함유하도록 충진하였다.

제예 2. 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레아

생제조

(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레아 90 mg

히드록시프로필-β-시클로덱스트린 400 mg

실시에 5에서 수득한 백색 분말제를 위의 조성을 갖도록 기타 부형제를 가하여 합기에서 균일하게 혼합한 후 타정하여 1정당 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-탄설포닐아미노벤질)티오우레이아로서 90 mg을 함유하도록 정제를 제조하였다.

제예 3. 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아

상 제제 제조

(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아 2 g

히드록시프로필-β-시클로덱스트린 28 g

제수 총 100 mL이 되도록 하는 양

일정하게 교반하면서 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 모두 용해시키고 (4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아를 가하여 교반하면서 용해시켰다. 생성된 용액을 멀균 0.45 mm 필터를 통하여 여과하고 바이알에 우고 마개를 닫았다.

제예 4. 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아

사제 제조

(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아 2 g

*제수

총 100 mL이 되도록 하는 양

일정하게 교반하면서 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린을 모두 용해시키고 (4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아를 가하여 교반하면서 용해시켰다. 생성된 용액을 멀균 0.2 mm 필터를 통하여 여과하고 바이알에 워동결 건조후 마개를 닫았다.

제예 5. 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아

피제 제조

(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이아 2 g

히드록시프로필- β -시클로덱스트린 28 g

黠사미 20 g

드록시프로필메틸셀룰로오스 0.5 g

제수 총 100 mL이 되도록 하는 양

실시예 3에서 수득한 백색 분말제를 위의 조성을 갖도록 기타 부형제를 기한 후

형태의 수득물을 얻었다.

험예 4. 비교용출시험

티오우레아 유도체 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-풀투오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티우레이(화합물 1)와 동일 함량의 화합물 1을 함유하는 화합물 1/2-히드록시프로필-시클로덱스트린의 약제학적 조성물(제제에 2)을 대상으로 대한 약전 일반시험법 출시험법 제 2법(폐들법)을 이용하여 실험을 행하였으며, 시험액은 물을 사용하였 . 37°C와 50 rpm 조건 하에서 정해진 시간에 걸쳐 3 mL을 채취하여 0.45 mm 필터로 과한 후 여액을 고속액체크로마토그래프(HPLC)를 이용하여 분석하였으며, 결과를 1에 나타내었다. 도 1에 따르면 물에서 화합물 1 자체의 용출은 거의 이루어지지 은 반면에 본 발명의 조성물은 용출률이 현저히 증대하였다.

첨예 5. 약물동력학시험

티오우레아 유도체 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-풀투오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티우레이(화합물 1)와 동일 함량의 화합물 1을 함유하는 화합물 1/2-히드록시프로필-시클로덱스트린의 약제학적 조성물(제제에 3)을 경구 투여한 후 약물의 혈중농도 이를 관찰하였다. 실험 동물은 웅성 쥐 4마리를 각각 1군으로 하여 사용하였다. 에르로 마취한 후 각각 대퇴부 동맥에 PE-50 폴리에틸렌 브로브를 삽입하였으며 0.5% 디옥카복시메칠셀룰로오스용액에 1-(4-t-부틸벤질)-3-(3-풀투오로-4-메탄설포닐아노벤질)티오우레아(화합물 1)을 혼탁시킨 용액과 제제에 3로부터 얻어진 용액을 경로 투여하였다. 투여후 15, 30, 60, 120, 210, 300, 480분에 혈액 150 μ L(마이크로터)를 채취하여 원심분리 후 고속액체크로마토그래프(HPLC)로 혈장 농도를 분석한 결과 다음의 표 6와 도 2에 나타내었다. 제제에 3의 조성물은 화합물 1과 비교하여

장농도-시간 곡선간에 있어 유의성있는 차이가 있었고, 용해도 및 용출 속도의 증
*로 생체이용률 (BA)가 약 4배 정도 증가함을 알 수 있었다.

표 6】

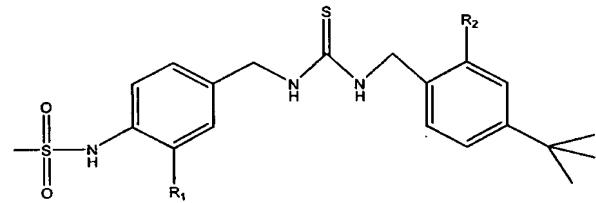
합물 1과 재제에 3의 조성물의 *생체이용률 (부여량)	n	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	T_{max} (hr)	BA (%)
재제에 3의 액체 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	4	10.25	4.26	0.75	61.01
화합물 1의 혼탁액 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	4	2.79	0.67	0.50	16.54

발명의 효과】

본 발명의 약제학적 조성물은 티오우레아 유도체 단독인 경우에 비해 화합물의
해도 및 용출율이 크게 개선되어 매우 우수한 생체내이용률을 나타내었다. 따라서
널로이드 수용체에 대한 뛰어난 길항작용을 가지고 있는 티오우레아 유도체의 다양
고 효과적인 투여용 제제화가 가능하게 되었으며 이에 상기 화합물의 인체에 대한
용이 더욱 현실적으로 실현가능하게 되어 그 유용성이 크게 기대된다.

【항구항 1】

하기 화학식 1의 티오우레이 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염들로
투어진 군으로부터 선택된 화합물, 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체 그
고 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 약제학적 조성물:



1

상기 식증, R₁은 수소 또는 플루오로, 클로로, 메트시카보닐, 카복실, 하이드록
아미노카보닐기이고, R₂는 수소 또는 메톡시, 에톡시, 프로록시, 부록시, 이소프
록시, 이소 부록시, 네오멘록시, 메톡시메톡시 또는 벤질옥시기이다.

【항구항 2】

제 1항에 있어서, 티오우레이 유도체가 다음으로부터 선택된 것인 약제학적 조
성물:

(4-t-부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이.

(4-t-부틸벤질)-3-(3-클로로-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레이.

(4- α -부틸벤질)-3-(3-메톡시카복실-4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레아.

(4- α -부틸벤질)-3-(4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레아, 그리고

(4- α -부틸-2-이소부록사벤질)-3-(4-메탄설포닐아미노벤질)티오우레아.

【구항 3】

2항에 있어서, 티오우레아 유도체가 1-(4- α -부틸벤질)-3-(3-플루오로-4-메탄설포
아미노벤질)티오우레아인 약제학적 조성물.

【구항 4】

제 1항에 있어서, 티오우레아 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염들로
투어진 군으로부터 선택된 화합물 1중량부에 대하여 시클로덱스트린 또는 시클로덱
트린 유도체를 1 내지 20중량부 함유하는 약제학적 조성물.

【구항 5】

제 1항에 있어서, 시클로덱스트린이 α -, β -, γ -시클로덱스트린으로 구성된
으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【구항 6】

제 1항에 있어서, 시클로덱스트린 유도체가 2,6-디메틸- β -시클로덱스트린, 2-
드록시에틸- β -시클로덱스트린, 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린, 2-히드록시
틸- γ -시클로덱스트린, 2-히드록시프로필- γ -시클로덱스트린, (2-카르복시메톡시)
로필- β -시클로덱스트린 및 슬포부틸에테르-7- β -시클로덱스트린으로 이루어진 군
로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

성구항 7]

제 6항에 있어서, 시클로덱스트린 유도체가 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린 약제학적 조성물.

성구항 8]

제 1항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 첨가제가 전해질이나 비전해질의 희석, pH 조절제, 삼투압 조절제, 완충액, 향미제, 결합제, 경조제, 활액제 및 방부제로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 성분인 약제학적 조성물.

성구항 9]

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 티오우레이 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염들로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물과 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체를 물 또는 완충 용액에 용해시킨 후 얻어지는 용액 자체인 고체 형태의 포집화합물, 또는 상기 용액을 동결 건조, 분무 건조, 진공건조 또는 유동층 건조하여 얻어지는 고체 형태의 포집 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

성구항 10]

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 티오우레이 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염들로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물과 시클로덱스트린 유도체를 유기용매에 용해시킨 후 얻어지는 용액을 동결 건조, 분무 건조, 진공건조 또는 유동층 건조하여 얻어지는 고체 형태의 포집 화합물 및 고체분산체를 포함하는 약제학적 조성물.

영구항 11]

* 제 10항에 있어서, 유기용매가 에탄올인 약제학적 조성물.

영구항 12]

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 경제, 환제, 산제, 과립제, 액제,

탁제, 시럽제 또는 캡슐제 형태의 경우 투여용인 약제학적 조성물.

영구항 13]

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 경액내주시제, 피하주사제 또는

육내 주사제 형태의 주사용인 약제학적 조성물.

영구항 14]

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 연고, 크림, 로션, 액제, 젤, 파

타제, 파프제 또는 에어로졸제 형태의 경피 투여용인 약제학적 조성물.

영구항 15]

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 액상 형태의 경안 투여용인 약제

적 조성물.

영구항 16]

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 액상 또는 분말 형태의 경비 투여

인 약제학적 조성물.

영구항 17]

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 액상 또는 반고체 형태의 질내 또

직장 투여용인 약제학적 조성물.

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 포함하는, 바닐로이드

용체 길항에 관련된 질환인 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술후

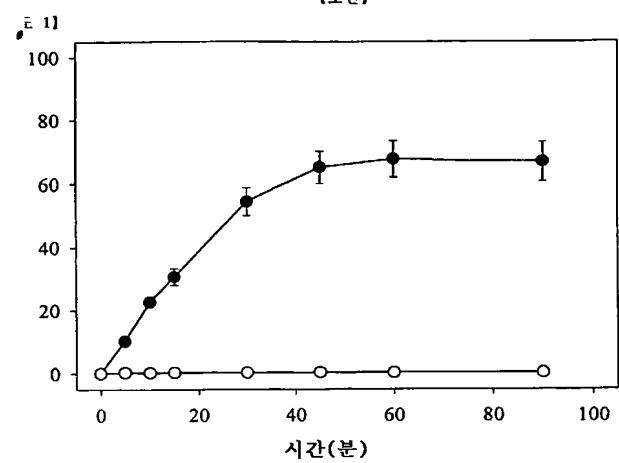
증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경순상, 당뇨병성 신경병, 신경변성 질환, 신경

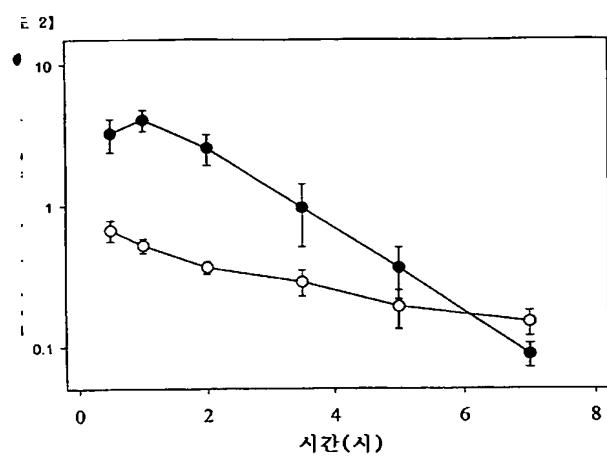
피부질환, 뇌졸증, 방광과민증, 과민성 장증후군, 천식과 만성폐색성 폐질환등 호

기 이상, 피부, 눈, 점막의 자극, 발열, 위-심이지장궤양 또는 염증성 질환의 예방

또는 치료용 의약제제.

【도면】





Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002702

International filing date: 22 October 2004 (22.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2003-0074274
Filing date: 23 October 2003 (23.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 11 November 2004 (11.11.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse